

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 773 484

②① N° d'enregistrement national : **98 00331**

⑤① Int Cl⁶ : **A 61 K 31/095** // (A 61 K 31/095, 31:20, 33:30,
31:355, 31:375, 31:44, 35:78) (A 61 K 31/095, 31:20, 33:30,
35:78, 31:375, 31:355)

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 09.01.98.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.07.99 Bulletin 99/28.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : MOREAU PIERRE — FR.

⑦② Inventeur(s) : MOREAU PIERRE, MOREAU NATHA-
LIE et PIERONI GERARD.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ NOUVELLES COMPOSITIONS A EFFET SYNERGIQUE ENTRE MICRONUTRIMENTS ET SUBSTANCES
D'ORIGINE VIVANTE.

⑤⑦ La présente invention a pour objet de nouvelles com-
positions à effet thérapeutique, permettant d'associer avec
un effet synergique, des micronutriments et des substances
d'origine vivante, c'est à dire :

. végétales comme les plantes médicinales traditionnel-
les reconnues pour leur efficacité dans les maladies humai-
nes ou animales,

. ou animales comme des sécrétions d'insectes telles
que la gelée royale ou la propolis.

L'aspect nutritionnel de l'invention consiste en des ap-
ports interéquilibrés en acides gras polyinsaturés, ci-après
dénommés AGPI, en éléments traces essentiels, ci-après
dénommés ETE, en vitamines, ci-après dénommées VIT, et
éventuellement en acides aminés, ci-après dénommés
AAM. Cette association micronutritionnelle proposée par
l'invention présente des effets synergiques réels dans son
action thérapeutique.

FR 2 773 484 - A1



NOUVELLES COMPOSITIONS A EFFET SYNERGIQUE ENTRE MICRONUTRIMENTS ET SUBSTANCES D'ORIGINE VIVANTE

5 La présente invention a pour objet de nouvelles compositions à effet thérapeutique, permettant d'associer avec un effet synergique, des micronutriments et des substances d'origine vivante, c'est à dire :

- végétales comme les plantes médicinales traditionnelles reconnues pour leur efficacité dans les maladies humaines ou animales,
- ou animales comme des sécrétions d'insectes telles que la gelée royale ou la propolis.

10

L'aspect nutritionnel de l'invention consiste en des apports interéquilibrés en acides gras polyinsaturés, ci-après dénommés AGPI, en éléments traces essentiels, ci-après dénommés ETE, en vitamines, ci-après dénommées VIT, et éventuellement en acides aminés, ci-après dénommés AAm. Cette association micronutritionnelle proposée par
15 l'invention présente des effets synergiques réels dans son action thérapeutique.

Dans l'art antérieur, ont été proposées des associations comprenant

- des minéraux
- des vitamines
- 20 • et, éventuellement, des AGPI, notamment de la série n-3 ; ces AGPI n-3 sont généralement apportés sous forme d'huiles de poisson, ou de végétaux, et peuvent être naturels, artificiels ou synthétiques.

On se reportera notamment aux demandes françaises N° 96 07 020 du 04/06/96 et
25 N° 96 10 285 du 13/08/96 des mêmes inventeurs

Ainsi, a-t-on proposé d'administrer des huiles de poisson classiques ou enrichies en acide eïcosapentaénoïque ($C_{20} : 5n-3$), ci-après dénommé AEP, ou en acide docosahexaénoïque ou cervonique ($C_{22} : 6n-3$), ci-après dénommé ADH, auxquelles
30 étaient ajoutées ou non des huiles végétales contenant des proportions notables d'acide gamma-linolénique ($C_{18} : 3n-6$). Ce sont notamment les huiles d'onagre, de bourrache ou de pépins de cassis.

L'administration des AGPI peut se faire grâce à des AGPI greffés par voie
35 chimique sur de la lécithine ou des esters de cholestérol qui sont de véritables substances actives médicamenteuses, et ne peuvent pas être utilisés comme étant naturels, dès lors qu'elles ne constituent pas des matières premières de la nutraceutique et qu'elles doivent suivre dans la plupart des pays des procédures d'autorisation de mise sur le marché.

On a également proposé dans l'art antérieur des apports conjoints en ETE, en VIT et en AAm, éventuellement associés à des plantes sous de très nombreuses formes galéniques possibles.

5 Ces compositions selon l'art antérieur présentent des défauts liés essentiellement à la source en AGPI n-3 qu'est l'huile de poisson :

- 10 • Une tolérance très médiocre, quel que soit son mode de purification, les patients arrêtant souvent le traitement du fait de l'inconfort résultant du goût, de l'odeur et des régurgitations. On a tenté de réduire cette intolérance, soit par l'hydrogénation ménagée, mais cela endommage les AGPI qui perdent leurs propriétés structurales membranaires, soit par microencapsulation dans la gélatine, ce qui masque en partie l'odeur, mais augmente la surface offerte à l'oxydation, ce qui réduit la durée de stabilité ;
- 15 • Le large excès d'AEP par rapport à l'ADH apporté par l'huile de poisson alors que les besoins de l'organisme en AEP sont très faibles ; les seules cellules contenant de l'AEP, en quantité notable, sont les plaquettes, et, en moindre quantité les érythrocytes, alors que pratiquement toutes les cellules contiennent de l'ADH ; l'AEP a été longtemps considéré comme l'AGPI de la série n-3 vraiment utile. A l'heure actuelle, bien que
- 20 bénéfique comme dans des problèmes d'hypercoagulabilité, on considère qu'il présente des inconvénients, notamment comme inhibiteur puissant de la synthèse de l'acide arachidonique, ci-après dénommé AA, absolument essentiel comme l'ADH à l'activité biologique de toutes les membranes cellulaires ;
- 25 • L'ADH des huiles de poisson ou d'autres sources est sous forme de triglycérides et non sous forme directement assimilable par les membranes cellulaires que sont les glycérophospholipides, ci-après dénommés GPL; en effet, dans les membranes, les AGPI sont seulement sous forme de GPL, dont la partie hydrophile s'oriente vers la périphérie, alors que la partie lipophile se trouve dans la bicouche membranaire ; l'intégration immédiate des apports en GPL garantit une efficacité plus rapide, évite un travail supplémentaire à l'organisme, et restaure mieux le fonctionnement membranaire
- 30 favorisant ainsi l'effet thérapeutique des plantes ou sécrétions d'abeilles.

La présente invention a donc entre autres buts d'éviter ces défauts rencontrés dans l'art antérieur.

35 L'invention propose des compositions micronutritionnelles à effet thérapeutique, caractérisées par le fait qu'elles comprennent une base à effet non spécifique associant des acides gras polyinsaturés AGPI, notamment des AGPI n-3, des éléments traces essentiels ETE, et des vitamines VIT, et éventuellement des acides aminés AAm.

A une composition de base non spécifique selon l'invention peut être additionnée au moins une substance complémentaire à effet spécifique d'origine vivante, végétale ou animale.

5 3 Selon une autre caractéristique de l'invention, la composition contient des AGPI n-3 présentant de l'acide docosahexaénoïque ADH et de l'acide éicosapentaénoïque AEP dans un rapport ADH/(ADH+AEP) supérieur ou égal à 0,9, dont au moins une partie de l'ADH est sous forme de phospholipides.

10 Une composition selon l'invention peut également contenir conjointement du sélénium sous forme organique, de la vitamine E et de la vitamine C. Elle peut également contenir de l'acide arachidonique AA.

15 Selon une caractéristique importante de l'invention, les AGPI n-3 utilisés sont obtenus à partir du jaune d'œuf enrichi en ADH par procédé biotechnologique, en modifiant la nourriture d'espèces aviaires, par apport des AGPI n-3 sous forme d'huile de poisson, les œufs pondus par ces espèces présentant tous les AGPI, dont l'ADH, nécessaires, l'ADH étant sous forme de phospholipides. En particulier, on peut mélanger ces AGPI riches en AA et pauvres en ADH, d'une part, et des AGPI riches en ADH et pauvres en AA, d'autre part, dans des proportions définies par le calcul à partir des compositions des produits de départ pour obtenir le rapport désiré entre ADH et AA.

20 Les éléments traces essentiels peuvent être : le calcium Ca, le magnésium Mg, le fer Fe, le chrome Cr, le nickel Ni, le cobalt Co, le cuivre Cu, le manganèse Mn, le molybdène Mo, le vanadium V, le zinc Zn, le sélénium Se, le fluor F et l'iode I.

Une composition selon l'invention peut également contenir :

- au moins une substance d'origine végétale parmi les espèces suivantes : ginseng, ginkgo biloba, myrtille, hamamélis, passiflore, artichaut, harpagophytum et cassis,
- 25 • au moins une substance d'origine animale comme la propolis ou la gelée royale.

Les acides aminés utilisés peuvent être soufrés ou encore la proline ou l'hydroxyproline.

Les compositions conformes à l'invention trouvent leurs applications thérapeutiques, notamment dans les cas impliquant dégénérescence et/ou vieillissement.

30 On peut ajouter que, selon une autre caractéristique technique de l'invention, dans une composition de base commune on associe à l'ADH (AGPI de reconstruction membranaire), éventuellement de l'AA, des agents antioxydants, en quantité et en qualité adéquates dont la base est, de préférence, l'apport conjoint ci-dessus mentionné de sélénium sous forme organique, de VIT E et de VIT C.

35

Les inventeurs ont étudié attentivement la physiopathologie des maladies de dégénérescence et du vieillissement et ont observé que l'évolution des individus sains vers la pathologie, quelle que soit sa localisation, résulte de deux phénomènes concomitants et

intimement liés qui constituent un tronc commun pathologique permettant de définir la composition de base à effet thérapeutique conforme à l'invention :

1°) Un premier phénomène est le dysfonctionnement des membranes cellulaires, dû à un déséquilibre des apports en AGPI alimentaires, très courant avec la nourriture moderne.

5 L'apport en AGPI n-3, notamment en ADH, essentiel aux membranes cellulaires, est déficient. Cela signifie que la structure des membranes est très riche en acide arachidonique AA qui donne naissance à des médiateurs (comme les prostaglandines et les leucotriènes) générateurs de radicaux libres oxygénés, ci-après dénommés RLO.

10 Il se peut que, dans certaines conditions, l'AA ne soit pas en grand excès, ce qui peut apparaître notamment du fait d'une synthèse endogène insuffisante et de la désaffection dans la consommation de viandes rouges et abats qui résulte de la crainte de la maladie de KREUTZFELD-JACOB due aux prions. Ces aliments constituent une source importante d'apports en AGPI à très longues chaînes. Si la situation perdure, des déficiences en AA peuvent apparaître à terme.

15 2°) Un second phénomène découle de l'excès d'AA dans les membranes entraînant l'excès de RLO qui attaquent les phospholipides membranaires, fragilisant ainsi la structure de la cellule, et entraînant son dysfonctionnement, ce qui constitue un cercle vicieux de plus en plus destructeur, la capacité de régénération diminuant jusqu'à la mort cellulaire.

20 Selon une caractéristique de l'invention, les AGPI n-3 utilisés peuvent être obtenus à partir du jaune d'œuf enrichi en ADH par procédé biotechnologique, en modifiant la nourriture des poules, pintades, cailles ou autres espèces aviaires, par apport des AGPI n-3 sous forme d'huile de poisson ou d'organismes unicellulaires en quantité et qualité
25 soigneusement définies. Ainsi peut-on obtenir, dans les œufs pondus par ces volatiles, les AGPI dont l'ADH nécessaire étant sous forme de phospholipides.

Selon une caractéristique importante de l'invention, pour obtenir les AGPI, on recourt à deux sortes de poudre d'œufs :

30 a) l'une riche en ADH et relativement pauvre en AA, œufs de volatiles nourris partiellement avec de l'huile de poisson, riche en acides gras de la famille n-3
b) l'autre riche en AA et relativement pauvre en ADH, œufs de volatiles nourris partiellement avec des graines ou de l'huile végétale riche en acides gras de la famille n-6.

35 A partir des teneurs en chaque AGPI, un calcul simple permet de déterminer le mélange adéquat pour obtenir finalement le rapport AA/ADH souhaité.

L'ADH est, de préférence sous forme de phospholipides, que l'on trouve, par exemple, aux alentours de 200 mg par œuf de poule, ce qui correspond à un optimum de la capacité métabolique dudit volatile.

Ceci constitue un avantage caractéristique de l'invention, car, de plus, il existe des situations où les systèmes enzymatiques permettant le métabolisme des AGPI sont abaissés, voire inhibés, notamment la delta-6-désaturase. On peut citer notamment les situations suivantes :

- 5 • l'âge (abaissement de la delta-6-désaturase et de l'élongase),
- les apports glucidiques importants,
- les apports lipidiques abondants,
- la carence en zinc, en fer, en cuivre,
- la sécrétion de glucagon, de thyroxine, d'adrénaline,
- 10 • l'administration de corticostéroïdes,
- l'insuffisance hépatique.

Selon une autre caractéristique de l'invention, l'association de l'ADH, des antiradicalaires et des substances correspondant à la base commune, permet de traiter le terrain physiopathologique, de façon non spécifique. Ce traitement de terrain devient spécifique lorsqu'on lui associe, en plus, deux types de compléments :

1) Les micronutriments spécifiques

Les pathologies présentent une origine commune traitée par la substance liée au tronc commun, elles se différencient par des altérations biologiques spécifiques que l'étude de la physiopathologie de chacune d'elles permet d'appréhender.

Ainsi, selon une caractéristique de l'invention, peut-on apporter en plus des substances composantes de la base commune, les minéraux, les vitamines, les AGPI, et éventuellement les acides aminés nécessaires à la restauration complète du terrain biologique.

Par exemple :

Dans le cas du vieillissement prématuré ou accéléré, en plus des GPL apportant des AGPI tels que le rapport ADH/(ADH+AEP) soit supérieur à 0,9, et de l'AA, du sélénium de préférence sous forme organique, et des VIT E et C, on apportera du chrome Cr, du zinc Zn, du magnésium Mg, du manganèse Mn, du cuivre Cu, qui s'avèrent être déficients chez le vieillard, de même que les VIT B3, B6, B9, B12, le bêta-carotène, et, éventuellement le glutathion (ou cystéine).

Dans le cas de l'athérosclérose, en plus de la base commune, on apportera chrome Cr, magnésium Mg, zinc Zn, manganèse Mn, VIT B1, B2, B3, et éventuellement glutathion et/ou carnitine.

Dans le cas de l'inflammation rhumatismale articulaire, ligamentaire, ou musculaire, toujours en plus de la base commune, on apportera cuivre Cu, zinc Zn, manganèse Mn, silicium Si, ainsi que proline, hydroxyproline et VIT B6.

2°) Les plantes et/ou sécrétions d'insectes

On les présente sous les formes galéniques les plus variées : par exemple extraits fluides ou secs, poudres, suspensions, huiles essentielles, macérats, teintures mères alcooliques ou non, alcoolats, alcoolatures, hydrolysats, intraits, mellites, extraits propylglycoliques, nébulisats, etc... On les choisira en tenant compte de leurs concentrations en principes actifs.

Ainsi, par utilisation de la composition de base commune, additionnée des micronutriments spécifiques, le terrain biologique est restauré et l'expérience a démontré que, de ce fait, l'efficacité thérapeutique de la ou des substances d'origine vivante associées, telles que plantes, propolis, ou gelée royale, était potentialisée, notamment, du fait qu'elle peut s'exercer sur un terrain équilibré.

Les critères de sélection de ces composants d'origine vivante sont essentiellement les suivants :

- Posséder un effet thérapeutique reconnu à des doses précises bien définies, pouvant être standardisées ;
- Avoir fait l'objet d'études récentes et indiscutables selon les critères les plus récents de la pharmacognosie ;
- Etre utilisés sous leur forme galénique la plus concentrée, occupant donc l'espace le plus restreint possible dans la forme pharmaceutique considérée, ce qui est généralement le cas des extraits.

Ainsi, les inventeurs de la présente demande ont-ils étudié et utilisé avec succès les plantes suivantes dont la liste n'est pas limitative :

VARIETES	NOMS LATINS	FAMILLES
Ginseng	Panax ginseng C.A. MEYER	Araliacées
Myrtille	Vaccinium myrtillus	Ericacées
Hamamélis	Hamamelis Virginiana	Hamamelidacées
Passiflore	Passiflora incarnata	Passifloracées
Artichaut	Cynara scolymus	Composées
Harpagophytum	Harpagophytum procumbens	Pédaliacées
Cassis	Ribes nigrum	Saxifragacées

A cette liste de produits végétaux, non exhaustive, on peut ajouter comme produits d'origine animale, entre autres, la propolis et la gelée royale dont l'efficacité a été également testée avec succès.

Les éléments traces essentiels des compositions conformes à l'invention doivent présenter une bonne biodisponibilité, c'est-à-dire, de façon générale, qu'ils doivent être, de préférence, sous forme organique :

- Pour les métalloïdes, comme le sélénium Se, on peut les intégrer, par exemple, dans des protéines, ou dans des levures.
- Pour les métaux, on utilisera, entre autres, les chélates aminoacides, les picolines, les protéinates, les peptonates, les gluconates, les pidolates (5-oxoprolines), les levures enrichies, les microalgues enrichies.

5

Peuvent être retenus, entre autres, comme ETE, conformément à l'invention : le calcium Ca, le magnésium Mg, le fer Fe, le chrome Cr, le nickel Ni, le cobalt Co, le cuivre Cu, le manganèse Mn, le molybdène Mo, le Vanadium V, le zinc Zn, le sélénium Se, le fluor F, l'iode I. On peut les utiliser seuls ou associés.

10

Conformément à l'invention, les vitamines sont utilisées comme cofacteurs des éléments traces essentiels, en favorisant l'absorption digestive de ces ETE, et ceci sous forme de vitamines co-actives entre elles ou avec certains ETE.

15

Par exemple, dans un métabolisme perturbé des glucides, on recourt à un mélange de chrome III avec la vitamine B3, son cofacteur, et les vitamines B1 et B2, ce qui entraîne une synergie entre ces micronutriments sur le plan du terrain et avec d'autres substances sur le plan du traitement (de l'insuline, notamment).

20

Les acides aminés AAm, dans les compositions conformes à l'invention, appartiennent aux deux catégories ci-après définies. L'expérience a montré que l'addition d'AAm est complexe à appréhender en raison, notamment, des interactions entre eux très nombreuses et souvent mal connues. Les AAm essentiels doivent être présents, et en proportions correctes pour une assimilation satisfaisante, mais cela est encore assez mal connu, d'où la circonspection de règle dans ce domaine des AAm en micronutrition, et la sérieuse expérimentation indispensable qu'on menée les inventeurs. A la date de dépôt de la présente demande et sur la base de leurs expérimentations, les inventeurs définissent les

25

deux catégories suivantes :

1) Première catégorie d'AAm

30

Il s'agit des AAm soufrés, notamment la cystéine pour sa fonction détoxiquante et antiradicalaire. La cystéine ou ses dérivés tels que la carbocystéine, la N-acétyl-cystéine, permet à l'organisme d'effectuer la synthèse du glutathion, tripeptide qui permet la synthèse d'une clef antioxydante, l'enzyme à sélénium, la glutathion-peroxydase.

2) Seconde catégorie d'AAm

Il s'agit de la proline ou de l'hydroxyproline, AAm non essentiels, mais constituants majeurs des cartilages.

35

Pour mieux faire comprendre les caractéristiques techniques et les avantages de la présente invention, on va en décrire des exemples de réalisation et d'études expérimentales, étant bien entendu que ceux-ci ne sont pas limitatifs quant à leur mode de mise en œuvre et aux applications qu'on peut en faire.

Premier exemple d'étude : effet immunostimulant

On étudie la composition de base commune suivante, additionnée d'extrait de ginseng, c'est-à-dire, par prise :

- 5 • des glycérophospholipides très riches en ADH, à apport ADH/(ADH+AEP) supérieur ou égal à 0,9, en quantité correspondant à 5 à 50 mg d'ADH,
- 25 µg de sélénium organique,
- 3 mg de VIT E
- 5 mg de zinc
- 10 • 25 mg de VIT C
- 1 mg de VIT B6
- 100 mg d'extrait standardisé de Ginseng panax C.A. MEYER.

- 15 On a comparé la composition conforme à l'invention avec un placebo et une composition du commerce contenant du ginseng seul. On les a administrés à trente volontaires comparables entre eux, divisés en trois groupes de dix sujets recevant respectivement les trois compositions pendant huit semaines.

Les paramètres immunologiques suivants ont été étudiés :

- 20 • chimiotactisme leucocytaire : on a mesuré la migration des leucocytes en millimètres après déduction de la migration spontanée ;
- index phagocytaire : on a dénombré les micro-organismes phagocytés ;
- *natural killers* ou cellules tueuses exprimés en pourcentage de micro-organismes tués ;
- lymphocytes totaux T en pourcentage ;
- 25 • lymphocytes *helpers* T4 en pourcentage ;
- lymphocytes suppresseurs T8 en pourcentage ;
- rapport T4/T8.

- 30 Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau ci-après aux temps t_0 (au temps 0), t_4 (à quatre semaines) et t_8 (à huit semaines).

Dans l'ensemble, tous les contrôles effectués montrent que les compositions conformes à l'invention sont supérieures au placebo et même au ginseng de bonne qualité standardisée, ce qui conforte la synergie obtenue.

PARAMETRES		t	VALEURS MOYENNES		
			placebo	ginseng seul	invention
5	chimiotactisme	t ₀	2,03 ± 0,6	1,74 ± 0,5	1,75 ± 0,4
		t ₄	2,01 ± 0,6	2,20 ± 0,5	2,25 ± 0,5
		t ₈	2,00 ± 0,5	2,50 ± 0,5	2,65 ± 0,5
10	index phagocytaire	t ₀	0,42 ± 0,2	0,40± 0,1	0,42 ± 0,2
		t ₄	0,46 ± 0,2	0,56 ± 0,1	0,57 ± 0,2
		t ₈	0,44 ± 0,2	0,63 ± 0,1	0,70 ± 0,2
15	cellules tueuses	t ₀	37,7 ± 19	30,7 ± 11	31,2 ± 11
		t ₄	42,2 ± 15	40,2 ± 14	41,2 ± 15
		t ₈	40,5 ± 14	44,8 ± 13	47,1 ± 14
20	lymphocytes T	t ₀	83,7 ± 7	80,9 ± 5	82,2 ± 5
		t ₄	80,8 ± 12	87,7 ± 8	89,0 ± 5
		t ₈	82,8 ± 10	88,6 ± 9	92,0 ± 5
25	T4 <i>helpers</i>	t ₀	52,7 ± 8	57,6 ± 4	54,7 ± 6
		t ₄	51,6 ± 7	61,7 ± 4	62,0 ± 5
		t ₈	52,7 ± 8	65,2 ± 4	67,1 ± 4
30	T8 supprimeur	t ₀	26,1 ± 5	30,7 ± 3	30,5 ± 4
		t ₄	26,0 ± 5	29,8 ± 4	30,1 ± 4
		t ₈	26,7 ± 5	30,7 ± 3	31,4 ± 4
30	T4/T8 en valeurs moyennes	t ₀	2,02	1,87	1,79
		t ₄	1,98	2,07	2,05
		t ₈	1,97	2,12	2,13

Deuxième exemple d'étude : rétinopathie chez le vieillard

Une étude plus restreinte a été menée sur dix personnes âgées présentant des troubles de la vision dus à une rétinopathie. Toutes avaient fait l'objet d'exams de mesure de l'acuité visuelle (échelle ETDRS), de vitesse de lecture (planche de ZEISS) et de mesure d'acuité de près (échelle de PARINAUD). On a effectué, de plus, les exams de l'oeil proprement dit à la lampe à fente, l'examen microscopique du fond de l'oeil, la

prise de clichés de rétinographie et de clichés monochromatiques, la définition du champ visuel et l'électrorétinogramme.

5 Cinq personnes ont reçu, pendant trois mois, un extrait standardisé de *Vaccinium myrtillus* (Ericacées) à raison de 100 mg par prise.

Cinq personnes ont reçu, pendant trois mois, une composition conforme à l'invention constituée par la base commune telle que définie dans la première étude ci-dessus, mais additionnée ici, non de ginseng, mais de l'extrait standardisé de *Vaccinium myrtillus* (Ericacées) à raison de 100 mg par prise.

10

A la fin des trois mois d'expérimentation, la vision des cinq personnes traitées avec la composition conforme à l'invention s'est nettement améliorée, alors que les cinq autres personnes traitées par le seul extrait de myrtille s'améliorait nettement moins, et, en particulier, tant au niveau du fond de l'oeil qu'à celui de la rétine et de l'électrorétinogramme. L'effet synergique de la composition conforme à l'invention est encore ici démontrée.

15

Troisième exemple : activité immunologique

20 La composition suivante comprenant la base commune additionnée de ginseng a été expérimentée avec succès. La dose journalière est chiffrée, et l'on a ajouté la fourchette possible des teneurs en les différents composants :

COMPOSANT	DOSE/j en mg	FOURCHETTE/j en mg
25 glycérophospholipides d'ADH	40-60	10-200
sélénium métalloïde	0,05	0,0005-0,30
zinc métal	10	0,01-100
vitamine E	10	0,01-100
30 vitamine C	80	0,5-10 000
<hr/>		
extrait de ginseng (racines blanches), titré à 4% de ginsénoside	200	20-400

35

Quatrième exemple : vieillissement et fonctionnement cérébral

De même, on a expérimenté avec succès la composition suivante dans ses deux variantes de composant additionnel.

	COMPOSANT	DOSE/j en mg	FOURCHETTE/j en mg
	glycérophospholipides d'ADH	40-60	10-200
	sélénium	0,05	0,0005-0,30
5	chrome	0,025	0,0002-0,40
	magnésium	50	5-1 000
	zinc	10	0,01-100
	manganèse	2	0,005-20
	vitamine B6	2	0,2-20
10	vitamine B1	1	0,1-10
	vitamine B2	1,4	0,1-15
	vitamine B9	0,04	0,0001-4
	vitamine B3	16	1-60
<hr/>			
15	extrait de ginseng (racines blanches), titré à 4% de ginsénoside	200	20-400
	ou extrait de ginkgo biloba	7	0,1-70

REVENDEICATIONS

- 1) Composition micronutritionnelle à effet thérapeutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend une base à effet non spécifique associant des acides gras polyinsaturés, des
5 éléments traces essentiels, et des vitamines.
- 2) Composition selon la revendication 1 caractérisée par le fait qu'elle comprend des acides aminés.
- 3) Composition selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisée par le fait qu'à la composition de base non spécifique est additionnée au moins une substance
10 complémentaire à effet spécifique d'origine vivante.
- 4) Composition selon la revendication 3 caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins une substance complémentaire d'origine végétale.
- 5) Composition selon l'une des revendications 3 ou 4 caractérisée par le fait qu'elle comprend au moins une substance complémentaire d'origine animale.
- 15 6) Composition selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée par le fait qu'elle contient des acides gras polyinsaturés n-3 présentant un rapport masse d'acide docosahexaénoïque divisée par la somme des masses d'acide docosahexaénoïque et d'acide eicosapentaénoïque supérieur ou égal à 0,9.
- 7) Composition selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée par le fait qu'elle contient
20 l'acide docosahexaénoïque majoritairement sous forme de phospholipides.
- 8) Composition selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée par le fait qu'elle contient conjointement du sélénium sous forme organique, de la vitamine E et de la vitamine C.
- 9) Composition selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisée par le fait que les acides
25 gras polyinsaturés n-3 utilisés sont obtenus à partir du jaune d'œuf enrichi en acide docosahexaénoïque par procédé biotechnologique, en modifiant la nourriture d'espèces aviaires, par apport des acides gras polyinsaturés n-3 sous forme d'huile de poisson, les œufs pondus par ces espèces présentant les acides gras polyinsaturés dont l'acide docosahexaénoïque nécessaire, l'acide docosahexaénoïque étant sous forme de phospholipides.
- 30 10) Composition selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisée par le fait qu'elle contient de l'acide arachidonique.
- 11) Composition selon la revendication 10 caractérisée par le fait que l'on mélange des acides gras polyinsaturés riches en acide arachidonique et pauvres en acide docosahexaénoïque, d'une part, et des acides gras polyinsaturés riches en acide
35 docosahexaénoïque et pauvres en acide arachidonique, d'autre part, dans des proportions définies par le calcul à partir des compositions des produits de départ pour obtenir le rapport désiré entre acide docosahexaénoïque et acide arachidonique.
- 12) Composition selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un éléments traces essentiels parmi les éléments suivants : le calcium Ca,

le magnésium Mg, le fer Fe, le chrome Cr, le nickel Ni, le cobalt Co, le cuivre Cu, le manganèse Mn, le molybdène Mo, le vanadium V, le zinc Zn, le sélénium Se, le fluor F et l'iode I.

- 5 13) Composition selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisée par le fait qu'elle contient au moins une substance d'origine végétale parmi les espèces suivantes : ginseng, ginkgo biloba, myrtille, hamamélis, passiflore, artichaut, harpagophytum et cassis.
- 14) Composition selon l'une des revendications 1 à 13 caractérisée par le fait qu'elle contient de la propolis.
- 10 15) Composition selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisée par le fait qu'elle contient de la gelée royale.
- 16) Composition selon l'une des revendications 2 à 15 caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un acide aminé soufré.
- 17) Composition selon l'une des revendications 2 à 16 caractérisée par le fait qu'elle contient de la proline ou de l'hydroxyproline.
- 15 18) Application thérapeutique de la composition selon l'une des revendications 1 à 17 aux pathologies impliquant dégénérescence et/ou vieillissement.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR 2 705 233 A (ATHELIAPHARM ET AL.) 25 novembre 1994 * le document en entier *	1-5,12
X	FR 2 618 332 A (SYNTHÉLABO) 27 janvier 1989 * page 3, ligne 30 - ligne 40 *	1-5,12
A	FR 2 600 890 A (MOREAU) 8 janvier 1988	
A	DE 43 35 454 A (SCHLEICHER) 20 avril 1995	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
7 octobre 1998		Klaver, T
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)